

## TOXICIDADE DE VENENOS OFÍDICOS

### I — SENSIBILIDADE ESPECÍFICA DE ANIMAIS DOMÉSTICOS E DE LABORATÓRIO (\*)

PAULO ARAUJO & HELIO EMERSON BELLUOMINI (\*\*)

#### INTRODUÇÃO

As pesquisas para a verificação da sensibilidade e resistência de animais aos venenos ofídicos restringiram-se, em geral, aos animais de laboratório.

Verificou Vital Brazil (10) que os venenos de cascavel, jararaca, urutú e jararacuçu são muito tóxicos para os animais de sangue quente, em particular os grandes herbívoros e os pássaros. Para o cobaio, o coelho e o pombo, o veneno de cascavel, por via subcutânea, é invariavelmente mais enérgico que os venenos de jararaca, urutú e jararacuçu. O cão é animal muito resistente aos venenos de cascavel e jararaca, ao contrário do cabrito, do boi e do cavalo, que apresentam alta sensibilidade a êsses venenos. No cavalo, notou fenômenos de envenenamento após a injeção de 1 mg de veneno (11).

Vital Brazil (12) também verificou que o porco é animal extremamente resistente ao veneno de serpentes. Um porco que fêz picar várias vezes por uma cascavel, não apresentou nenhum sintoma de envenenamento. Vital Brazil & Rangel Pestana (14), Rangel Pestana (5), Vital Brazil & Vellard (15), atribuem tal resistência às substâncias anti-tóxicas provavelmente existentes no sôro do porco, enquanto Calmette (2), considera a presença normal de espessa camada de tecido adiposo subcutâneo um obstáculo à absorção rápida do veneno ofídico.

Constatou Billard (1) que o gato apresenta resistência quase completa contra a neurotoxina do veneno da víbora.

Apesar da abundante bibliografia sobre venenos ofídicos, faltam ainda dados sistemáticos com relação à sensibilidade específica dos animais domésticos aos

---

(\*) Apresentado na XIII Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, Poços de Caldas (Minas Gerais), 9 a 15 de julho de 1961.

(\*\*) Secção de Biotério e Setor de Biologia e Veneno da Secção de Herpetologia, Instituto Butantan.

venenos das serpentes mais comuns no Brasil. Esses dados não necessários e importantes, quer sob o ponto de vista de conhecimentos científicos, como também econômicos.

O propósito do presente estudo foi verificar a sensibilidade, com relação à mortalidade, dos animais domésticos e de laboratório aos venenos das serpentes causadoras, com maior frequência, de acidentes graves. A formação de reações locais, tais como edema e necrose, devidas à inoculação desses venenos, foi também considerada.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Os animais domésticos e de laboratório experimentados, foram os seguintes: 8 cavalos com 18 meses a 20 anos de idade e de 150 a 450 kg de peso; 8 bois (novilhas) com 14 meses a 3 anos e de 118 a 225 kg; 8 carneiros adultos de 18 a 49 kg; 8 cabras adultas de 15 a 26 kg; 8 porcos (leitões) de 20 a 36 kg; 16 cães jovens e adultos de 4 a 14 kg; 8 gatos adultos de 1,5 a 3,8 kg; 16 coelhos jovens e adultos de 1,8 a 3,6 kg; 45 cobaios de 300 a 400 g; 40 ratos de 210 a 410 g; 40 hamsters de 90 a 120 g; 55 camundongos de 30 g.

Os venenos empregados, secos em vácuo comum, e as respectivas doses mínimas letais (DML), dosadas em pombos (3), foram os das seguintes serpentes: *Bothrops jararaca* (jararaca), DML 30 mcg; *B. jararacussu* (jararacuçu), 50 mcg; *B. alternatus* (urutú), 40 mcg; *B. cotiara* (cotiara ou jararaca preta), 30 mcg; *B. neuwiedi* (jararaca pintada), 25 mcg; *B. atrox* (caiçaca), 40 mcg; *Crotalus durissus terrificus* (cascavel), veneno branco, 1 mcg; *C. durissus terrificus* (cascavel), veneno amarelo, 3 mcg.

O tempo compreendido entre a extração dos venenos e sua utilização foi no máximo de dois meses, com exceção do de *B. neuwiedi*, que foi até de dois anos.

Todos os venenos foram inoculados em lotes de animais assim constituídos: 1 cavalo, 1 boi, 1 carneiro, 1 cabra, 1 porco, 2 cães, 1 gato, 2 coelhos, 5 cobaios, 5 ratos, 5 hamsters e 5 camundongos. Para o veneno de *B. jararaca*, o número de cobaios e camundongos foi de 10; para os de *B. jararacussu* e *B. alternatus*, o número de camundongos foi também de 10, para cada veneno.

Cada animal recebeu dose de veneno de serpente correspondente a 1 mg por quilo de peso corporal.

Os venenos foram dissolvidos em volume de solução de cloreto de sódio a 0,85%, que variou com a espécie de animal experimentada. Para o boi e cavalo a dose total foi administrada num volume de 3 ml. Para carneiro, cabra, porco e cão a solução de veneno foi 1 g por 100 ml de solução de cloreto de sódio. Para gato, coelho, cobaião, rato, hamster e camundongo, a solução foi de 0,1 g por 100 ml.

A profundidade de penetração da agulha foi diversa, segundo os animais experimentados. Para cavalo e boi a profundidade foi de 6 mm. Para carneiro, cabra, cão e gato, foi de 4 mm. Para porco, 4 cm. Para coelho, cobaio, rato, hamster e camundongo, 2 mm.

A região de inoculação foi o dorso para cavalo e coxa (bordo caudal) para todas as outras espécies animais.

A observação dos animais inoculados prolongou-se até a morte ou completo restabelecimento dos mesmos.

Os sintomas anotados foram edema e necrose no local da injeção.

### RESULTADOS

*Cavalo* — Os 8 cavalos inoculados com venenos de serpentes morreram ao cabo de 1 a 32 horas (Tabela 1). Com exceção do tipo amarelo do veneno de *C. durissus terrificus*, todos os outros venenos produziram edema no local da inoculação (Tabela 2). Não houve formação de necrose em nenhum cavalo (Tabela 3).

*Boi* — Das 8 novilhas experimentadas, 7 morreram e 1 sobreviveu (*B. atrox*). As mortes ocorreram de 2,30 horas a 7 dias após a injeção de veneno (Tabela 1). Houve formação de edema no membro inoculado, salvo nos casos dos venenos (branco e amarelo) de *C. durissus terrificus* (Tabela 2). Causaram necrose subcutânea os venenos de *B. jararacussu*, *B. neuwiedi* e *B. atrox* (Tabela 3).

*Carneiro* — Os 8 carneiros usados morreram em 3,30 horas a 9 dias após a inoculação (Tabela 1). Com exceção dos venenos branco e amarelo de *C. durissus terrificus*, todos os outros produziram edema no membro injetado (Tabela 2). Não houve formação de necrose (Tabela 3).

*Cabra* — Dentre as 8 cabras usadas, 5 morreram e 3 sobreviveram (venenos de *B. cotiara*, *B. neuwiedi* e *B. atrox*). As mortes foram constatadas de 3 horas a 3 dias após a inoculação (Tabela 1). Somente os venenos branco e amarelo de *C. durissus terrificus* não produziram edema no membro inoculado (Tabela 2). Necrose foi ausente em todos os casos (Tabela 3).

*Porco* — Apenas 2 porcos morreram (*C. durissus terrificus*, venenos branco e amarelo) dos 8 experimentados. Ambos animais morreram 18 horas após a inoculação (Tabela 1). A formação de edema no membro injetado foi constatada nos 6 animais que receberam venenos botrópicos e ausente nos que receberam venenos branco e amarelo de *C. durissus terrificus* (Tabela 2). Não foi notada necrose nos 8 casos (Tabela 3).

*Cão* — Foram usados 16 cães em lotes de 2 animais para cada veneno. Morreram 7 cães e sobreviveram 9. As mortes foram assim distribuídas: *B. jara-*

*raca* 2; *B. jararacussu* 1; *B. alternatus* 1; *B. cotiara* 1; *B. atrox* 1; *C. durissus terrificus* (veneno branco) 1. Ocorreram as mortes em tempo que variou de 20 horas a 4 dias (Tabela 1). Só não houve formação de edema no membro inoculado, nos animais injetados com o veneno amarelo de *C. durissus terrificus* (Tabela 2). Necrose subcutânea foi constatada com o emprego de venenos de *B. jararacussu* e *B. neuwiedi* (Tabela 3).

*Gato* — Sòmente 1 gato morreu (veneno branco de *C. durissus terrificus*) dos 8 inoculados. Essa única morte ocorreu em menos de 17 horas após a injeção de veneno (Tabela 1). Edema foi notado nos animais injetados com veneno de *B. jararaca*, *B. jararacussu* e *B. alternatus* (Tabela 2). A formação de necrose não foi constatada (Tabela 3).

*Coelho* — Dos 16 coelhos experimentados, morreram 5, assim distribuídos: *B. jararaca* 1; *C. durissus terrificus* 4, sendo 2 para o veneno branco e 2 para o amarelo. Os 5 coelhos em apreço morreram de 7 horas a 6 dias após a inoculação (Tabela 1). A presença de edema foi observada em todos os animais inoculados com veneno de serpentes do gênero *Bothrops* (Tabela 2). Necrose foi observada apenas em um dos dois coelhos que receberam veneno de *B. jararaca* (Tabela 3).

*Cobaio* — Morreram 10 cobaios inoculados com venenos branco e amarelo (5 animais para cada tipo) de *C. durissus terrificus*, entre 50min a 1h40min após a injeção. Sobreviveram os 35 cobaios inoculados com os outros venenos empregados (Tabela 1). Com exceção dos venenos de *C. durissus terrificus*, todos os outros produziram edema no membro dos cobaios experimentados (Tabela 2). Ocasionalmente necrose os seguintes venenos: *B. jararaca*, *B. jararacussu* (em apenas 3 animais dos 5 inoculados) e *B. neuwiedi* (Tabela 3). A necrose produzida pelo veneno de *B. neuwiedi* foi constatada dentro de 24 horas, enquanto que a dos outros venenos foi notada mais tardiamente, até 5 dias para o veneno de *B. jararaca*.

*Rato* — Todos os 40 ratos experimentados resistiram à inoculação dos venenos (Tabela 1). Houve formação de edema com o emprego dos seguintes venenos: *B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. cotiara*, *B. neuwiedi* e *C. durissus terrificus* (venenos branco e amarelo) (Tabela 2). Necrose foi ausente em todos os casos (Tabela 3).

*Hamster* — Dos 40 hamsters experimentados, morreram os 5 inoculados com veneno de *B. jararaca*, em espaço de tempo compreendido entre menos de 17 horas e 4 dias (Tabela 1). Foi observado edema nos animais inoculados com os 6 venenos de serpentes do gênero *Bothrops* (Tabela 2). Apresentaram necrose sòmente 2 dos 5 hamsters que receberam veneno de *B. neuwiedi* (Tabela 3).

*Camundongo* — Morreram 8 camundongos dos 55 empregados. As mortes, que ocorreram de 24 horas a 2 dias, foram assim distribuídas: *B. neuwiedi* 2;

*C. durissus terrificus*: veneno branco 2, veneno amarelo 4 (Tabela 1). Todos os venenos utilizados produziram edema (Tabela 2). Necrose não foi constatada (Tabela 3).

#### DISCUSSÃO

Devido às dificuldades de tôda a ordem para aquisição ou obtenção de animais domésticos, destinados à experimentação num trabalho dêste tipo, os resultados, forçosamente, em função do exíguo número de animais empregados, devem ser considerados como parciais.

Foi adotada no presente estudo a dose de 1 mg de veneno por quilo de pêso corporal, dose tóxica limiar para cães (6) e camundongos (6 e 9), animais êstes largamente experimentados com venenos ofídicos. O cão, por apresentar sensibilidade possivelmente comparável à do homem (13) e o camundongo pela facilidade de obtenção.

Tôdas as inoculações de veneno foram feitas por via intramuscular, via pela qual, geralmente, na natureza, a serpente inocula o veneno em sua vítima, além do interêsse em observar sintomas locais, como edema e necrose.

A profundidade de penetração da agulha foi a mesma dentro das espécies animais experimentadas, para que a absorção de veneno fôsse a mais uniforme possível.

*Cavalo* — Êsse animal mostrou-se o mais sensível aos venenos ofídicos empregados. A dose de 1 mg por quilo de pêso corporal provocou a morte rápida de todos os oito animais.

Vital Brazil (11) notou sintomas de envenenamento em um cavalo que recebeu 1 mg de veneno, não citando, contudo, qual o veneno utilizado. Verificou ainda êsse autor (10) que os venenos botrópicos (jararaca, urutú e jararacuçu) produzem em animais reações locais violentas e, quando o envenenamento é demorado, há formação de necrose; por outro lado, com o veneno crotálico as reações locais são insignificantes.

Os cavalos apresentados neste trabalho mostraram, em geral, pequena reação local, mesmo com os venenos botrópicos. Êste fato pode ser devido à sobrevivência muito curta dêsses animais, após a inoculação de veneno. O cavalo que recebeu veneno de *B. neuwiedi* teve maior edema que os outros porque sua sobrevivência foi também maior. Dos venenos crotálicos empregados, o branco produziu edema pequeno no local da injeção.

Não houve formação de necrose em nenhum cavalo, possivelmente por não ter havido tempo para que a proteólise se realizasse. O cavalo injetado com veneno de *B. neuwiedi*, apesar da sobrevivência de 32 horas, não apresentou, como também os outros, necrose subcutânea.

*Boi* — As novilhas mostraram-se, como os cavalos, fortemente sensíveis aos venenos ofídicos. Vital Brazil (10) enquadra os bovinos dentro do grupo de mamíferos mais sensíveis aos venenos de serpentes.

A novilha inoculada com veneno de *B. neuwiedi* morreu 7 dias após a injeção. Neste caso, a morte foi ocasionada por infecção secundária ou pela ação tardia do veneno, ação esta descrita por Vital Brazil & Rangel Pestana (14) para o veneno de *B. neuwiedi*.

Houve uma sobrevida, a da novilha que recebeu 160 mg de veneno de *B. atrox*. Este animal, mesmo que fôsse picado por uma serpente dessa espécie, teria mais de 75% de probabilidade de resistir ao envenenamento, uma vez que, de acordo com Rosenfeld & Belluomini (7), as *B. atrox* fornecem, em 75% das extrações, 105 mg de veneno sêco. Para essa novilha, foram necessários 40 dias para completo restabelecimento.

A formação de edema foi verificada em todos os animais que receberam venenos botrópicos.

Todas as novilhas inoculadas com venenos botrópicos, que tiveram sobrevivência grande (mais de 6 dias), apresentaram necrose subcutânea no local da injeção. As que morreram em algumas horas não apresentaram necrose, pela mesma razão dos cavalos.

*Carneiro* — Todos os carneiros experimentados morreram entre 3,30 horas e 9 dias após a inoculação de veneno. O único animal que sobreviveu mais de 2 dias foi o inoculado com veneno de *B. jararacussu*. Este animal, no dia seguinte ao da inoculação, apresentou edema grande no membro injetado. No terceiro dia, notou-se enterorragia. Sete dias depois da injeção, estava o animal aparentemente são, sem edema e alimentando-se normalmente. No nono dia amanheceu morto. Provavelmente, a morte não foi causada diretamente por envenenamento ofídico e sim por infecção secundária e lesão inicial ou hemorragias tissulares.

Todos os animais que receberam venenos botrópicos apresentaram edema grande no membro injetado.

Não houve formação de necrose, mesmo no carneiro inoculado com veneno de *B. jararacussu*, que teve sobrevivência de 9 dias. Este fato, em particular, está de acordo com os estudos de Vital Brazil & Rangel Pestana (14) feitos com seis venenos botrópicos diferentes, com relação à ação proteolítica "in vitro" dos mesmos. Colocaram os autores citados o veneno de *B. jararacussu* no último lugar da escala de atividade proteolítica.

Rosenfeld, Hampe & Kelen (8), estudando a ação fibrinolítica de venenos animais "in vitro", verificaram os seguintes índices fibrinolíticos para os venenos de serpentes neste trabalho estudados: *B. jararaca*, índice 1; *B. atrox*, 0,81; *B. neuwiedi*, 0,62; *B. alternatus*, 0,24; *B. jararacussu*, 0,21; *B. cotiara*, 0,19; *C. durissus terrificus* (veneno amarelo), 0,17; *C. durissus terrificus* (veneno

branco), 0,09. Também nestas verificações, o veneno de *B. jararacussu* denota baixo poder fibrinolítico.

*Cabra* — Vital Brazil & Rangel Pestana (14), em pesquisas básicas sobre a sensibilidade de animais aos venenos ofídicos, experimentaram o cabrito, com os venenos de cascavel e jararaca, encaixando-o em grau de sensibilidade igual à do boi e do cavalo.

Nas presentes experiências, mais amplas quanto à variedade de venenos, foi constatado que a cabra é sensível aos venenos ofídicos, porém, menos que o cavalo, o carneiro e o boi.

Houve formação de edema grande com o uso de todos os venenos botrópicos empregados. Os venenos crotálicos (branco e amarelo) não produziram edema.

Não foi observada necrose em nenhum animal, apesar da sobrevida das cabras inoculadas com venenos de *B. cotiara*, *B. neuwiedi* e *B. atrox*. Este último veneno encabeça a lista de venenos proteolíticos apresentada por Vital Brazil & Rangel Pestana (14) e está, no trabalho de Rosenfeld e colaboradores (8), logo após o veneno de *B. jararaca*.

*Porco* — Vital Brazil & Rangel Pestana (14) citam o porco como animal extremamente resistente aos venenos ofídicos, não chegando ao conhecimento dos autores, “nenhum caso de acidente mortal nessa espécie, a despeito dos hábitos do animal fazerem prever a freqüência com que podem êles sofrer mordeduras de serpentes venenosas”. Vital Brazil (12) colocou um porco em presença duma cascavel, que o picou várias vezes. O porco não apresentou nenhum sintoma de envenenamento.

Contudo, as experiências citadas neste trabalho mostram que o porco é sensível aos venenos branco e amarelo de *C. durissus terrificus* (cascavel). Por outro lado, foi confirmada a resistência desse animal aos venenos botrópicos estudados, porém, com doses de 1 mg por quilo de peso corporal. Estas doses, nos casos particulares, foram, de acordo com as observações de Rosenfeld & Belluomini (7), inferiores àquelas que as serpentes podem inocular em suas vítimas.

Foi constatada a formação de edema em todos os porcos inoculados com venenos botrópicos.

Necrose foi ausente em todos os casos, a despeito de serem os venenos botrópicos tidos como altamente proteolíticos (14) e fibrinolíticos, sobretudo os de *B. jararaca*, *B. atrox* e *B. neuwiedi* (8).

*Cão* — Rosenfeld (6) verificou que, em geral, para cães, o limiar da dose letal de venenos ofídicos está ao redor de 1 mg de veneno por quilo de peso corporal. Os resultados deste trabalho confirmam aquelas observações, uma vez que dos 16 cães empregados, 7 morreram e 9 sobreviveram.

Vital Brazil (10) cita o cão como animal muito resistente aos venenos de cascavel e jararaca. Os resultados apresentados neste trabalho confirmam, em parte, a observação de Vital Brazil (10). Assim, neste estudo, foi constatada resistência apenas ao veneno amarelo de cascavel e sensibilidade ao veneno branco de cascavel e ao de jararaca.

Todos os animais inoculados com venenos botrópicos apresentaram edema no membro injetado.

O veneno branco de *C. durissus terrificus* produziu edema médio no membro posterior inoculado, nos dois cães experimentados.

Foi observada necrose apenas nos cães injetados com venenos de *B. neuwiedi* e de *B. jararacussu*, apesar desses venenos estarem nos quarto e sexto lugares, respectivamente, da lista de seis venenos proteolíticos estudados por Vital Brazil & Rangel Pestana (14), e nos terceiro e quinto lugares da lista de venenos fibrinolíticos apresentada por Rosenfeld e colaboradores (8).

*Gato* — O gato demonstrou grande resistência aos venenos ofídicos empregados, pois apenas um morreu, o inoculado com veneno branco de *C. durissus terrificus*.

Billard (1) constatou que é quase completa a resistência do gato contra o veneno proveniente duma picada de víbora.

Neste trabalho, o gato mostrou-se mais resistente aos venenos que o porco, animal largamente referido como insensível.

As reações locais (edema) foram raras e pequenas, muito inferiores às apresentadas pelo porco.

*Coelho* — Foi verificado que o coelho é resistente aos venenos botrópicos experimentados e sensível aos crotálicos. Estas observações concordam com as de Vital Brazil & Rangel Pestana (14). Determinaram esses pesquisadores, para o coelho, as doses mínimas mortais, por quilo de peso corporal, via intramuscular, dos seguintes venenos: *B. jararaca* 7 mg; *B. jararacussu* 3 mg; *B. alternatus* 8 mg; *B. neuwiedi* 5mg; *B. atrox* 8 mg; e *C. durissus terrificus* 1 mg. Com exceção da dose empregada com os venenos crotálicos, todas as outras foram, no presente trabalho, inferiores às doses mínimas mortais determinadas por Vital Brazil & Rangel Pestana. Daí, a sobrevivência dos coelhos experimentados com venenos botrópicos, salvo um dos dois animais inoculados com veneno de *B. jararaca*, que morreu ao cabo de 6 dias.

Foi observada necrose subcutânea, apenas em um dos dois coelhos que receberam veneno de *B. jararaca*, apesar da grande sobrevivência dos animais inoculados com venenos botrópicos.

Freitas Amorim, Franco de Mello & Saliba (4), necropsiando coelhos e ratos mortos por envenenamento botrópico (*B. jararaca*) ou sacrificados horas



e até dias após o envenenamento, verificaram a formação de necrose do tecido celular subcutâneo no local da inoculação, porém, com doses que variaram entre 13 a 37 mg de veneno por quilo de peso para coelhos e 10 a 36 mg/kg para ratos.

A pouca incidência de necrose aqui observada corre por conta, provavelmente, da dose de veneno empregada (1 mg por quilo de peso).

*Cobaio* — A sensibilidade do cobaio aos venenos ofídicos estudados pode ser comparada à do coelho, isto é, morte com os venenos crotálicos e sobrevivida com os botrópicos. Aliás, Vital Brazil & Rangel Pestana (14) verificaram que a dose mínima mortal de 5 venenos botrópicos para cobaios, que neste trabalho também foram estudados, é superior a 1 mg por quilo de peso, enquanto que a do veneno crotálico é inferior a 1 mg por quilo de peso corporal.

Foi observada a formação de necrose com os venenos de *B. jararaca*, *B. jararacussu* e *B. neuwiedi*. Os venenos de *B. atrox* e *B. alternatus*, citados por Vital Brazil & Rangel Pestana (14) como mais proteolíticos que os outros botrópicos, não produziram necrose em cobaios nas presentes experiências.

Rosenfeld e colaboradores (8) consideram o veneno de *B. jararacussu* fracamente fibrinolítico. Nestas observações, dos 5 cobaios inoculados com esse veneno, 3 apresentaram necrose, evidenciada 4 dias após a injeção.

*Rato* — A resistência do rato a todos os venenos ofídicos experimentados foi absoluta quanto à mortalidade. Todos sobreviveram.

Reação local, representada apenas por edema muito pequeno, só não foi observada com os venenos de *B. alternatus* e *B. atrox*.

Com doses que variaram entre 10 e 36 mg por quilo de peso, Freitas Amorim e colaboradores (4) verificaram a formação de necrose subcutânea em ratos inoculados com veneno de *B. jararaca*.

Os ratos, no presente trabalho, não apresentaram necrose com a injeção de 1 mg por quilo de peso de veneno de *B. jararaca*, possivelmente por causa da dose ter sido muito inferior àquelas usadas pelos autores citados.

*Hamster* — Diferindo dos outros animais de laboratório que, em geral, apresentaram sensibilidade ao veneno crotálico e resistência aos venenos botrópicos, o hamster demonstrou sensibilidade apenas ao veneno de *B. jararaca*.

Houve formação de edema com o emprego de todos os venenos botrópicos.

Foi constatada necrose apenas nos cinco hamsters que receberam veneno de *B. neuwiedi*.

*Camundongo* — O camundongo mostrou pequena sensibilidade aos venenos de *B. neuwiedi* e *C. durissus terrificus* (veneno branco). Para o veneno amarelo desta última espécie de serpente o camundongo demonstrou maior sensibilidade.

Apresentou reação local, representada apenas por edema, a todos os venenos, sendo que a reação ao veneno branco de *C. durissus terrificus* foi muito maior que a do amarelo, ao inverso do que ocorreu com a mortalidade.

Considerando a formação de necrose, isoladamente, é interessante notar que o aparecimento da mesma, com o uso dos venenos botrópicos, tidos como necrosantes, foi desigual na série de animais que os receberam, isto é, algumas espécies animais apresentaram necrose, outras não a apresentaram.

Foi verificado também, que os venenos de *B. alternatus* e *B. cotiara*, bem como os crotálicos, não produziram necrose em nenhum animal.

Estes fatos demonstram que o poder necrosante dos venenos estudados, é muito variável, quando experimentados em diversas espécies animais.

Não obstante, deve ser ressaltado que, neste trabalho, a necrose foi evidenciada pelo rompimento natural do tegumento cutâneo, ou, em caso de morte, observada após incisão da pele.

Ora, provavelmente, houve em muitos casos, necrose incipiente a qual com a sobrevida do animal, passou despercebida.

Um fator preponderante que impediu, possivelmente, a formação de necrose, foi a sobrevivência curta de muitos animais. Talvez nesses casos pudesse aparecer necrose, caso a sobrevivência fosse de alguns dias.

#### RESUMO

Foi estudada a *sensibilidade*, com relação à mortalidade, de animais domésticos e de laboratório, aos venenos botrópicos: *Bothrops jararaca* (jararaca), *B. jararacussu* (jararacuçu), *B. alternatus* (urutú), *B. cotiara* (cotiara ou jararaca preta), *B. neuwiedi* (jararaca pintada), *B. atrox* (caiçaca) e crotálicos: *Crotalus durissus terrificus* (cascavel): venenos branco e amarelo.

A formação de *edema* e *necrose*, conseqüentes à inoculação desses venenos, foi objeto de observação no presente trabalho.

Os animais domésticos (cavalo, boi, carneiro, cabra, porco, cão, gato e coelho) e de laboratório (cobaio, rato, hamster e camundongo) experimentados, receberam dose única de 1 mg de veneno seco, por quilo de peso corporal, via intramuscular.

*Sensibilidade* (mortalidade) — O cavalo, o carneiro e o boi, mostraram maior sensibilidade aos venenos, vindo depois, em ordem decrescente, cabra, cão, coelho, porco, cobaio, camundongo, gato e hamster; o rato sobreviveu a todos os venenos.

Os animais considerados domésticos são mais sensíveis aos venenos ofídicos do que aqueles tidos como de laboratório, exceção feita pelo gato, localizado entre o camundongo e o hamster.

*Edema* — Quanto à formação de edema pelos venenos ofídicos, os resultados deste trabalho estão, de modo geral, dentro do conceito de que os venenos botrópicos produzem violentas reações locais, em contraposição ao veneno erotático, responsável por reações locais insignificantes.

Contudo, verificou-se mesmo dentro dos venenos botrópicos, que as reações não foram uniformes nas espécies animais experimentadas. Assim, o gato apresentou edema somente com os venenos de *B. jararaca*, *B. jararacussu* e *B. alternatus*. O rato não teve edema com os venenos de *B. alternatus* e *B. atrox*.

Foi observada a formação de edema com os venenos de *C. durissus terrificus* nos seguintes animais: cavalo e éon (veneno branco), rato e camundongo (venenos branco e amarelo). O veneno branco produziu edema com maior frequência que o amarelo.

O camundongo foi o único animal da série estudada a apresentar edema com a inoculação de todos os venenos experimentados.

*Necrose* — Apresentaram necrose aos venenos tidos como necrosantes (botrópicos), o coabaio, o boi, o éon, o coelho e, por último, o hamster; não houve formação de necrose no cavalo, carneiro, cabra, porco, gato, rato e camundongo.

Os venenos erotáticos (branco e amarelo de *C. durissus terrificus*) não produziram necrose em nenhum animal.

Considerando os venenos como ponto de referência, o grau de toxicidade para os animais estudados se coloca na seguinte ordem:

- 1.º) *C. durissus terrificus* (veneno branco maior que o amarelo);
- 2.º) *B. jararaca*;
- 3.º) *B. jararacussu* e *B. alternatus*;
- 4.º) *B. cotiara* e *B. neuwiedi*;
- 5.º) *B. atrox*.

*Edema* — Os venenos botrópicos mostraram-se altamente ativos para a formação de edema na série animal experimentada, enquanto que os erotáticos produziram reações relativamente pequenas e em poucos animais. Dos erotáticos, quanto à formação de edema, o veneno branco mostrou maior atividade que o amarelo.

*Necrose* — O poder necrosante de maior intensidade foi verificado no veneno de *B. neuwiedi*, seguido pelos venenos de *B. jararaca*, *B. jararacussu* e *B. atrox*.

Os venenos de *B. alternatus*, *B. cotiara*, assim como o branco e o amarelo de *C. durissus terrificus*, não produziram necrose em animal algum.

## ABSTRACT

This paper deals with the sensitivity in relation to *mortality* of domestic and laboratory animals, to bothropic venoms of *Bothrops jararaca* (jararaca), *B. jararacussu* (jararacuçu), *B. alternatus* (urutú), *B. cotiara* (cotiara or jararaca preta), *B. neuwiedi* (jararaca pintada), *B. atrox* (caigaca) and crotalic venoms of *Crotalus durissus terrificus* (cascavel) both white and yellow varieties.

The formation of *edema* and *necrosis* following inoculation of these venoms was observed.

Domestic animals (horse, ox, sheep, goat, pig, dog, cat and rabbit) and laboratory animals (guinea-pig, rat, hamster and mouse) received intramuscularly a single dose of 1 mg of dried venom, per kilogram of body weight.

*Mortality* — The susceptibility to the venoms was highest in horse, following in decreasing order: sheep, ox, goat, dog, rabbit, pig, guinea-pig, mouse, cat and hamster; the only animal that resisted the standard dose completely was the rat.

The domestic animals were found to be more susceptible to the ophidian venom than the laboratory animals, except for the cat, which stood between mouse and hamster.

*Edema* — In relation to the edema produced by the ophidian venoms, the results were in general accord with the concept that bothropic venoms produce very intense local reactions, whereas crotalic venoms produce small local reactions.

With bothropic venom the reactions were not uniform in all animals. Cats presented edema only against *B. jararaca* and *B. alternatus* venoms. Rats did not present edema after injection of *B. alternatus* and *B. atrox* venoms.

The formation of edema with *C. durissus terrificus* venom was verified in horse and dog (white venom), rat and mouse (both venoms, white and yellow). White venom produced edema more frequently than yellow venom.

The only animal of the series that presented edema after inoculation with all venoms was the mouse.

*Necrosis* — The guinea-pig, ox, dog, rabbit and hamster presented necrosis with all venoms considered necrotic (bothropic venoms); no case of necrosis was observed in the horse, sheep, goat, pig, cat, rat or mouse.

The crotalic venoms did not produce necrosis in any of the animals.

---

The degree of *toxicity* of the venoms to the studied animals is as follows:

- 1) *C. durissus terrificus* (white venom greater toxicity than yellow venom);
- 2) *B. jararaca*;
- 3) *B. jararacussu* and *B. alternatus*;
- 4) *B. cotiara* and *B. neuwiedi*;
- 5) *B. atrox*.

													RESUMO						
													<i>C. d. terrificus</i> (ven. branco)		<i>C. d. terrificus</i> (ven. amarelo)				
N.º de animais	Morte (dias)					Sobrevida	N.º de animais	(Morte dias)					Sobrevida	N.º de animais	MORTE	SOBREVIDA	N.º DE ANIMAIS		
	1	2	3	4/6	7/9			1	2	3	4/6	7/9							
1	1					—	1	1					—	1	8	—	8		
1	1					—	1	1					—	1	7	1	8		
1	1					—	1	1					—	1	8	0	8		
1	1					—	1	1					—	1	5	3	8		
1	1					—	1	1					—	1	2	6	8		
2			1			1	2						2	2	7	9	16		
1	1					—	1						1	1	1	7	8		
2	2					—	2	2					—	2	5	11	16		
5	5					—	5	5					—	5	10	35	45		
5						5	5						5	5	—	40	40		
5						5	5						5	5	5	35	40		
5	1	1				3	5	4					1	5	8	47	55		
0	16					14	30	16					14	30	66	194	260		

14 — Vital Brazil & Rangel Pestana, B. — Nova contribuição ao estudo do envenenamento ophi-dico. *Collectanea de Trabalhos 1901-1917*, Instituto Butantan, S. Paulo, do "Diário Oficial", 1918, pp. 149-193.

15 — Vital Brazil & Vellard, J. — Action coagulante et anti-coagulante des venins, *Ann. Inst. Pasteur*, 42:403-451, 1928.

TABELA 1 — Mortalidade de animais domésticos e de laboratório, inoculados com 1 mg de veneno sêco de serpentes, por quilo de pêsco corporal, via intramuscular.

ANIMAIS	VENENOS — 1 mg/kg																											RESUMO																															
	<i>B. jararaca</i>					<i>B. jararacussu</i>					<i>B. alternatus</i>					<i>B. coliara</i>					<i>B. neuwiedi</i>					<i>B. atrox</i>					<i>C. d. terrificus</i> (ven. branco)					<i>C. d. terrificus</i> (ven. amarelo)																							
	Morte (dias)					Sobrevida	N.º de animais	Morte (dias)					Sobrevida	N.º de animais	Morte (dias)					Sobrevida	N.º de animais	Morte (dias)					Sobrevida	N.º de animais	Morte (dias)					Sobrevida	N.º de animais	MORTE	SOBREVIDA	N.º DE ANIMAIS																					
	1	2	3	4/6	7/9			1	2	3	4/6	7/9			1	2	3	4/6	7/9			1	2	3	4/6	7/9			1	2	3	4/6	7/9						1	2	3	4/6	7/9	1	2	3	4/6	7/9	1	2	3	4/6	7/9						
CAVALO.....	1					—	1	1				—	1	1				—	1	1				1					—	1	1				—	1	1				—	1	8	—	8														
BOI.....	1					—	1		1		—	1	1				—	1	1				1					1	1	1				—	1	1				—	1	7	1	8															
CARNEIRO.....		1				—	1		1		—	1	1				—	1	1				1					—	1	1				—	1	1				—	1	8	0	8															
CABRA.....		1				—	1		1		—	1	1				1	1					1	1				1	1	1				—	1	1				—	1	5	3	8															
PORCO.....						1	1				1	1				1	1					1	1				1	1	1				—	1	1				—	1	2	6	8																
CÃO.....	2					—	2		1		1	2	1			1	2	1				2	2				1			1			1	2					2	2	7	9	16																
GATO.....						1	1				1	1				1	1					1	1				1	1	1				—	1					1	1	1	7	8																
COELHO.....			1			1	2				2	2				2	2					2	2				2	2	2				—	2	2				—	2	5	11	16																
COBAIO.....						10	10				5	5				5	5					5	5				5	5	5				—	5	5				—	5	10	35	45																
RATO.....						5	5				5	5				5	5					5	5				5	5					5	5					5	5	—	40	40																
HAMSTER.....	4		1			—	5				5	5				5	5					5	5				5	5					5	5					5	5	5	35	40																
CAMUNDONGO.....						10	10				10	10				5	5	2				3	5				5	5	1	1			3	5	4				1	5	8	47	55																
TOTAIS.....	12					28	40	5					30	35	5					30	35	4					26	30	5					25	30	3					27	30	16					14	30	16					14	30	66	194	260

*Edema* — The bothropic venoms are very active in edematous formation in the experimental animals; erotalie venom produces relatively small reaction in few animals. From the erotalie venoms the white one shows more activity than the yellow in edematous formation.

*Necrosis* — Necrotic capacity was verified to be of greater intensity in presence of *B. neuwiedi* venom, followed by the venoms of *B. jararaca*, *B. jararacussu* and *B. atrox*.

*Bothrops alternatus* and *B. cotiara* venoms, as well as white and yellow venoms of *C. durissus terrificus*, did not produce necrosis in any animal.

AGRADECIMENTOS — Este trabalho foi realizado com auxílio do Fundo de Pesquisas do Instituto Butantan. Agradecemos ao Sr. José Navas a determinação da dose mínima letal dos venenos empregados neste trabalho.

#### REFERÊNCIAS

- 1 — Billard, G. — Sur l'immunité naturelle du chat domestique contre le venin de vipère, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 69:318,1910.
- 2 — Calmette, A. — Les venins, Paris, Masson éd., 1907, p. 233.
- 3 — Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil, II.
- 4 — Freitas Amorim, M. de, Franco de Mello, R. & Saliba, F. — Envenenamento botrópico e erotalico, *Mem. Inst. Butantan*, 23: 63-108, 1951.
- 5 — Rangel Pestana, Bruno — Notas sobre o veneno das cobras brasileiras. Imunidade natural, *Anais Paulista de Medicina e Cirurgia*, 5:120-130,1915.
- 6 — Rosenfeld, G. — Comunicação pessoal.
- 7 — Rosenfeld, G. & Belluomini, H. E. — Quantidade de veneno encontrado em serpentes venenosas do Brasil. Dados comparativos para avaliação da mortalidade humana. Primeiro Congresso Brasileiro de Zoologia (Rio de Janeiro Guanabara, 10-15 out. 1960).
- 8 — Rosenfeld, G., Hampe, O. C. & Kelen, E. M. A. — Coagulant and fibrinolytic activity of animal venoms; determination of coagulant and fibrinolytic index of different species, *Mem. Inst. Butantan*, 29:143-163, 1959.
- 9 — Schötler, W.H.A. — Toxicity of the principal snake venoms of Brazil, *Am. J. Trop. M.*, 31:489-499, 1951.
- 10 — Vital Brazil — Contribuição ao estudo do veneno ophidico, *Collectanea de Trabalhos 1901-1917*, Instituto Butantan, S. Paulo, Typ. do "Diario Oficial", 1918, pp. 1-30.
- 11 — Vital Brazil — Do envenenamento ophidico e seu tratamento, *Collectanea de Trabalhos 1901-1917*, Instituto Butantan, S. Paulo, Typ. do "Diario Oficial", 1918, pp. 31-55.
- 12 — Vital Brazil — La défense contre l'ophidisme, S. Paulo, Imp. Pocaí & Weiss, 1911.
- 13 — Vital Brazil — Serumtherapia anti-ophidica, *Collectanea de Trabalhos 1901-1917*, Instituto Butantan, S. Paulo, Typ. do "Diario Oficial", 1918, pp. 195-229.
- 14 — Vital Brazil & Rangel Pestana, B. — Nova contribuição ao estudo do envenenamento ophidico. *Collectanea de Trabalhos 1901-1917*, Instituto Butantan, S. Paulo, do "Diario Oficial", 1918, pp. 149-193.
- 15 — Vital Brazil & Vellard, J. — Action coagulante et anti-coagulante des venins, *Ann. Inst. Pasteur*, 42:403-451, 1928.

TABELA 2 — Formação de edema em animais domésticos e de laboratório inoculados com 1 mg de veneno seco de serpentes, por quilo de peso corporal, via intramuscular

ANIMAIS	VENENOS — 1 mg/kg																	
	<i>B. jararaca</i>		<i>B. jararacussu</i>		<i>B. alternatus</i>		<i>B. coitara</i>		<i>B. neuwiedi</i>		<i>B. atrox</i>		<i>C. d. terrificus</i> (ven. branco)		<i>C. d. terrificus</i> (ven. amarelo)			
	EDEMA	N.º de animais	EDEMA	N.º de animais	EDEMA	N.º de animais	EDEMA	N.º de animais	EDEMA	N.º de animais	EDEMA	N.º de animais	EDEMA	N.º de animais	EDEMA	N.º de animais		
CAVALO .....	++	1	++	1	+	1	++	1	+++	1	+	+	1	—	1	—	1	
BOI .....	+++	1	+++	1	++	1	+++	1	+++	1	+++	—	1	—	1	—	1	
CARNEIRO .....	+++	1	+++	1	+++	1	+++	1	+++	1	+++	—	1	—	1	—	1	
CABRA .....	+++	1	+++	1	+++	1	+++	1	+++	1	+++	—	1	—	1	—	1	
PORCO .....	+++	1	+++	1	+++	1	+++	1	+++	1	+++	—	1	—	1	—	1	
CÃO .....	+++	2	+++	2	+++	2	+++	2	+++	2	+++	++	2	—	2	—	2	
GATO .....	++	1	+	1	+	1	—	1	—	1	—	—	1	—	1	—	1	
COELHO .....	++	2	+++	2	++	2	++	2	+	2	+++	—	2	—	2	—	2	
COBAIO .....	+++	10	+++	5	+++	5	+++	5	+++	5	+++	—	5	—	5	—	5	
RATO .....	+	5	+	5	—	5	+	5	+	5	—	+	5	+	5	+	5	
HAMSTER .....	+++	5	+++	5	+++	5	+++	5	+	5	+	—	5	—	5	—	5	
CAMUNDONGO..	+++	10	+++	10	+++	10	+	5	+++	5	+	+++	5	+++	5	+	5	

EDEMA: + = pequeno; ++ = médio; +++ = grande.

Quando houve formação de edema, todos os animais do mesmo grupo apresentaram-no com a mesma intensidade.



TABELA 3 — Formação de necrose em animais domésticos e de laboratório, inoculados com 1 mg de veneno sêco de serpentes, por quilo de peso corporal, via intramuscular

ANIMAIS	VENENOS — 1 mg/kg																							
	<i>B. jararaca</i>			<i>B. jararacussu</i>			<i>B. alternatus</i>			<i>B. coliara</i>			<i>B. neuwiedi</i>			<i>B. atrox</i>			<i>C. d. terrificus</i> (ven. branco)			<i>C. d. terrificus</i> (ven. amarelo)		
	NECROSE		N.ºde animais	NECROSE		N.ºde animais	NECROSE		N.ºde animais	NECROSE		N.ºde animais	NECROSE		N.ºde animais	NECROSE		N.ºde animais	NECROSE		N.ºde animais	NECROSE		N.ºde animais
	C/N	S/N		C/N	S/N		C/N	S/N		C/N	S/N		C/N	S/N		C/N	S/N		C/N	S/N		C/N	S/N	
CAVALO .....	0	1*	1	0	1*	1	0	1*	1	0	1*	1	0	1	1	0	1*	1	0	1	1	0	1	1
BOI .....	0	1*	1	1	0	1	0	1*	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1
CARNEIRO .....	0	1	1	0	1	1	0	1*	1	0	1*	1	0	1*	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1
CABRA .....	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1
PORCO .....	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1
CÃO .....	0	2*	2	2	0	2	0	2	2	0	2	2	2	0	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2
GATO .....	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1
COELHO .....	1	1	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2
COBAIO .....	10	0	10	3	2	5	0	5	5	0	5	5	5	0	5	0	5	5	0	5	5	0	5	5
RATO .....	0	5	5	0	5	5	0	5	5	0	5	5	0	5	5	0	5	5	0	5	5	0	5	5
HAMSTER .....	0	5	5	0	5	5	0	5	5	0	5	5	2	3	5	0	5	5	0	5	5	0	5	5
CAMUNDONGO .....	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0	5	5	0	5	5	0	5	5	0	5	5	0	5	5
TOTAIS .....	11	29	40	6	29	35	0	35	35	0	30	30	10	20	30	1	29	30	0	30	30	0	30	30

C/N = com necrose

S/N = sem necrose

Os animais marcados com asterisco morreram dentro de 24 horas após a inoculação, não tendo havido, possivelmente, tempo suficiente para a formação de necrose.